

·综　　述·

下肢大关节手术围手术期抗凝治疗

曲　哲[1]，吴志宏[2]，郭开今[1]

[1] 徐州医科大学附属医院骨科，江苏徐州 221006
[2] 中国医学科学院　北京协和医学院　北京协和医院骨科，北京 100730

通信作者：郭开今　电话：0516-85609999，E-mail：xzgkj@ sina.com

【摘要】静脉血栓栓塞症（venous thromboembolism，VTE）包括深静脉血栓形成和肺血栓栓塞症，是下肢大关节手术后发生率高且后果严重的并发症，因此术后抗凝治疗预防 VTE 受到越来越多骨科医师的重视。随着国内外抗凝治疗指南的推广应用，下肢大关节手术后 VTE 发生风险及死亡率明显降低，对此类患者术后常规抗凝治疗已成为骨科医师共识；然而，目前对于具体抗凝方案及疗程选择，是否需要联合用药，以及对合并复杂基础疾病患者的围手术期抗凝等问题仍有争议。本文对下肢大关节手术围手术期常用抗凝药物、抗凝方案、抗凝风险和并发症以及复杂情况下的抗凝治疗进行阐述。

【关键词】抗凝治疗；下肢大关节，手术；静脉血栓栓塞症；预防
【中图分类号】R619+.2　　【文献标志码】A

Anticoagulant Therapy for Perioperative Management of Major Lower Limb Joint Surgery

QU Zhe[1], WU Zhi-hong[2], GUO Kai-jin[1]

[1]Department of Orthopedic Surgery, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221006, China
[2]Department of Orthopedic Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Scineces & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Guo Kai-jin　Tel: 0516-85609999, E-mail: xzgkj@ sina.com

【Abstract】 Venous thromboembolism (VTE), comprised of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism, is a severe complication with a high incidence after major lower limb joint surgery, which has been drawing more of orthopedic surgeons' attention to the preventive treatment. With the development and application of the guidelines of anticoagulant treatment, the risk and the mortality of VTE have been decreased dramatically, and the consensus that anticoagulation is routinely applied to these patients has been reached among orthopedic surgeons. However, controversies remain in the aspects encompassing the choice of specific regimen, short or long course of anticoagulant treatment, the necessity of drug combination, and the anticoagulant plans for those with complex comorbidities. Therefore, the anticoagulant medications, the selection of prophylactic regimen, the risks and complications of anticoagulation, and the optimal anticoagulant plans for complex cases are discussed in the current review.

【Key words】 anticoagulant therapy; major lower limb joint, surgery; venous thromboembolism; prophylaxis

下肢大关节手术包括全髋关节置换术（total hip arthroplasty，THA）、全膝关节置换术（total knee arthroplasty，TKA）和髋部骨折手术（hip fractures surgery，HFS）。由于手术创伤、应激反应、术后卧床患肢制动

等因素可造成静脉内膜损伤，血流瘀滞和血液高凝状态，使患者术后静脉血栓栓塞症（venous thromboembolism，VTE）发生风险大大增加[1-2]。VTE包括深静脉血栓形成（deep vein thrombosis，DVT）和肺血栓栓塞症（pulmonary thromboembolism，PTE）两种类型，是围手术期死亡及院内非预期死亡的重要原因[3]。既往文献报道，若术后未予抗凝治疗，经血管造影证实的DVT发生率在THA、TKA、HFS术后分别为42%~57%、41%~85%和46%~60%；PTE发生率在THA、TKA、HFS术后分别为0.9%~28%、1.5%~10%和3%~11%[4-5]。而PTE中约90%的栓子来源于下肢深静脉，如血栓累及髂静脉、股静脉及腔静脉，PTE发生风险可高达50%[6]。因此，为了降低VTE发生率、死亡率以及医疗费用，有效的预防性抗凝治疗势在必行[7]。美国胸科医师协会（American College of Chest Physicians，ACCP）早在1986年就发表了《抗栓治疗及血栓预防指南（第1版）》，至2012年已更新至第9版（ACCP-9）[8]；2007年美国骨科医师协会（American Association of Orthopaedic Surgeons，AAOS）亦发表了《骨科大手术后VTE预防指南》[9-10]，使越来越多的骨科医师认识到术后抗凝的重要性。我国于2009年制定了《中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南》[5]，并于2016年予以更新[11]。指南的推广应用可使术后VTE发生风险降低60%以上[12]，我国DVT发生率在THA、TKA及HFS术后分别降低至2.4%~6.49%、3.19%和3.77%~16.1%；致死性PTE发生率分别降至0.3%~4.7%、0.17%和0[11,13-14]。至此，下肢大关节手术围手术期抗凝治疗预防VTE已成为骨科业界共识，并且成为术后加速康复的重要环节。本文对下肢大关节手术围手术期常用抗凝药物、抗凝方案、抗凝治疗的风险及复杂情况下的抗凝治疗作一综述。

1 常用抗凝药物

抗凝包括抗凝血因子和抗血小板两类，其中抗凝血因子药物可分为维生素K拮抗剂（华法林）、直接凝血酶抑制剂（达比加群酯）、间接凝血酶抑制剂（普通肝素、低分子量肝素）和凝血因子Ⅹa抑制剂（磺达肝葵钠、利伐沙班、阿哌沙班）等。2012年ACCP-9指南推荐对下肢大关节手术患者采用以上任一药物抗凝，而2016年ACCP-10及我国的预防指南均对抗凝药物推荐进行了更新[6-11]。

1.1 维生素K拮抗剂

代表药物为华法林，可影响凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ的合成，由于良好的抗凝效果及低廉的价格，常用于长期抗凝治疗。而其治疗窗窄，显效慢，易受食物和其他药物的影响，需常规监测凝血酶原时间的国际标准化比值（international normalized ratio，INR）（正常值2.0~2.5），目前已较少用于围手术期VTE的预防。对华法林和低分子量肝素抗凝效果的研究多认为后者具有较大优势[3]。但一项对二者在3011例THA术应用的对比研究发现，对于出院后长期症状性VTE发生率而言，二者并无明显差异（3.7%比3.6%，$P<0.05$）[15]。因此，华法林仍是大手术后抗凝治疗的可靠选择。

1.2 间接凝血酶抑制剂

普通肝素和低分子量肝素主要通过增强抗凝血酶-Ⅲ与凝血酶的亲和力发挥抗凝作用。普通肝素的出血风险较高，且其随剂量的增加而增加，应用时需持续监测活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time，APTT），目前临床已较少使用。低分子量肝素的抗凝效果呈明显的量-效关系，但出血风险并不随之增加，无需监测APTT，既保持了抗凝效果又降低了出血风险[16]，因此目前临床应用广泛。既往对低分子量肝素和华法林的比较研究较多，Hull等[17]通过对1436例THA、TKA患者的随机、双盲研究发现，低分子量肝素组较华法林组VTE总体发生率低，但症状性VTE在组间无明显差异；同时，低分子量肝素组出血并发症发生率较高，因此在选择抗凝药物时应权衡利弊，这与绝大多数相关研究一致[18-19]。

1.3 凝血因子Ⅹa抑制剂

新型口服抗凝药利伐沙班、阿哌沙班可高选择性直接拮抗凝血因子Ⅹa，具有可口服给药、治疗窗宽、无需凝血时间监测等优势。大量文献证实了其优异的抗凝效果，Eriksson等[20]对THA患者的3期临床试验结果发现，与低分子量肝素相比，利伐沙班可显著降低总体VTE发生率（1.1%比3.7%，$P<0.05$）及症状性VTE发生率（0.2%比2%，$P<0.05$），同时并不增加出血的发生；Turpie等[21]对3148例TKA患者的随机双盲研究显示，利伐沙班较皮下注射低分子量肝素可获得更低的VTE发生率，且两者出血风险无显著差异。Lassen等[22]比较阿哌沙班与低分子量肝素在TKA术后的抗凝效果，发现二者的DVT发生率均较低，但阿哌沙班组的出血风险明显降低。近期一项对口服凝血因子Ⅹa抑制剂与低分子量肝素在THA、TKA术后VTE预防的Meta分析结果显示，利伐沙班、阿哌沙班与依度沙班均具有更优的抗凝效果，其中利

伐沙班的出血并发症发生率偏高，而阿哌沙班、依度沙班并不增加出血风险[23]。

1.4 直接凝血酶抑制剂

达比加群酯不依赖抗凝血酶-Ⅲ直接作用于凝血酶而发挥抗凝作用，主要应用于房颤和脑卒中的抗栓治疗，而对 VTE 的预防作用仍有争议。一项对 3494 例 THA 患者的随机双盲研究显示，达比加群酯与低分子量肝素间的抗凝效果无明显差异[24]，相似结果亦在 TKA 术后的应用中得到印证[25]。

1.5 抗血小板药物

传统观点认为，动脉系统血栓的防治主要依靠抗血小板，而静脉系统的血栓防治则以抗凝血酶为主，但 2012 年的 ACCP-9 及我国更新版指南亦将阿司匹林列入推荐[3,6,11]。该推荐主要基于肺栓塞预防试验（pulmonary embolism prevention，PEP）[26]，并未将非症状性 DVT 纳入研究，而阿司匹林对 VTE 的预防作用目前仍缺少高质量的前瞻性临床研究。Chu 等[27]发现，仅约 8%的患者在关节置换术后单纯采用阿司匹林抗凝，其效果与抗凝血酶药物相当，但仍需进一步研究区分哪类患者采用抗血小板药物可获益更大。

2 常用抗凝方案

根据 Caprini 血栓风险因素评分，下肢大关节手术患者均属于 VTE 极高危人群[11]，对于无明显出血风险及抗凝禁忌患者，术后均应常规抗凝，这已成为骨科业内共识。然而，AAOS 指南并未推荐具体抗凝方案及术后常规抗凝时间[10]。老版 ACCP 指南推荐采用任一药物抗凝 10～14 d，2012 年的 ACCP-9 指南已将术后抗凝时间延长至术后 35 d[6]。2016 年《中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南》推荐了 VTE 预防的具体方案[11]：（1）对于 THA、TKA 术，可用低分子量肝素（术后 12 h，预防剂量，皮下注射）、磺达肝葵钠（术后 6～24 h，2.5mg，皮下注射）、阿哌沙班（术后 12～24 h，2.5 mg×2 次/d，口服）或利伐沙班（术后 6～10 h，10 mg，1 次/d，口服），至少抗凝 10～14 d，对 THA 患者应延长至 35 d；（2）对于 HFS，若于伤后 12 h 内手术，可予以低分子量肝素（术后 12 h，预防剂量，皮下注射）或磺达肝葵钠（术后 6～24 h，2.5 mg，皮下注射），若为延迟手术患者，应自入院之日起低分子量肝素抗凝，并于术前 12 h 停用，术后抗凝用药同前，抗凝时间至少 10～14 d。

尽管中外指南均对下肢大关节手术后抗凝方案有较一致的推荐，但目前对最优选择仍存在争议。首先，有学者认为，基于部分患者术后症状性 PTE、DVT 发生风险较低，常规抗凝方案存在过度预防问题，增加了出血风险与治疗花费，因此应根据患者具体情况个体化制订[3]。Kulshrestha 等[28]将 673 例 TKA 患者分为常规抗凝组及选择性抗凝组，常规抗凝组对所有患者均予低分子量肝素抗凝（术后 8 h 开始，连用 2 周，后改用阿司匹林 2 周），而选择性抗凝组依据一般状况、病史、并存疾病等区分 VTE 风险等级，对高风险患者抗凝方案同常规抗凝组，而对低风险患者仅予阿司匹林（术后第 1 天开始，连用 4 周），结果发现根据 VTE 风险等级选择抗凝并未增加症状性 DVT 发生率，且该方法较常规抗凝组出血相关并发症发生率明显降低。Garfinkel 等[29]的研究亦通过 VTE 风险等级选择 THA、TKA 术后抗凝方案，提出个体化方案选择是平衡其出血风险的有效方式。对于低 VTE 风险患者（除外既往 DVT/PTE 史、DVT/PTE 家族史、血液高凝状态、严重深静脉功能障碍、激素替代治疗史、严重心脏病及恶性肿瘤病史等情况），有学者建议阿司匹林亦可用于 VTE 的预防，且其效果与抗凝血酶药物无明显差异，此观点仍需进一步研究[27]。

针对用药选择问题，多数研究选用单一药物，但目前亦有关于联合用药的探索。Tang 等[30]比较了单用利伐沙班（术后 6 h 开始，10 mg/d，直至术后 28 d）、单用低分子量肝素（术后 12 h 开始，4000 IU/d，直至术后 28 d）与二者联合贯序使用（术后 12 h 开始，低分子量肝素皮下注射 4000 IU/d×1 周，随后改用利伐沙班 10 mg/d，直至术后 28 d）对髋周骨折内固定术后 VTE 预防效果及并发症发生率的差异，发现虽然单用利伐沙班组 VTE 发生率最低，但其与二者联合使用组并无统计学差异，而单用利伐沙班组术后引流量及切口并发症发生率明显增加，因此推荐二者联合使用。

对于骨科大手术后抗凝时限，目前仍存在较多争议。既往研究证实，骨科大手术后 DVT 形成的高发期是术后 24 h 内，早期予以抗凝干预有助于预防 VTE 发生；然而，大手术后血小板形成稳定血凝块的时间约为术后 8 h，过早抗凝易诱发出血[31]。权衡利弊，多数指南建议应在术后 6 h 后根据引流量变化，创腔出血趋于停止时尽早开始药物抗凝，而对出血倾向明显患者，需酌情延后开始时间[11]。由于骨科大手术术后 35 d 是 VTE 发生高风险期，且 PTE 发生风险可持续 24～35 d，有研究建议采取长时程抗凝。Forster

等[32]对骨科大手术抗凝时限的 Meta 分析显示，对于 THA，延长抗凝时限至 35 d 可获得更有效的 VTE 预防效果，然而对于 TKA 和髋周骨折手术，目前尚缺少抗凝超过 10~14 d 的临床研究证据。

3 围手术期抗凝治疗风险及并发症

骨科大手术后应用抗凝药物预防 VTE 不可避免会增加围手术期出血风险，因此临床需合理选择抗凝方案，权衡抗凝与止血间的平衡。术后出血可表现为切口或创腔出血、渗出增加，以及非切口部位淤血、瘀斑。切口出血、渗血时间延长易致伤口愈合不良，乃至伤口周围感染发生。McDougall 等[31]对是否采用华法林进行 THA 术后抗凝的对比研究显示，华法林可使术后出血风险提高两倍以上。普通肝素除抗凝血酶外亦有轻度抗血小板作用，加之用量难以控制，临床使用中出血发生率可高达 29.4%[33]。低分子量肝素作为普通肝素裂解的小片段，出血风险明显降低。既往文献报道，骨科大手术后低分子量肝素抗凝出血风险约 1.4%~5%[31,34]。新型口服抗凝药物的抗凝效果优于低分子量肝素，可使骨科大手术后 VTE 及致死性 PTE 发生风险降低 30%，下肢近端 DVT 风险降低 50% 以上[34]。其中，多数研究发现利伐沙班的抗凝效果最佳，阿哌沙班出血不良反应发生率较低，但出血风险偏高[23,34]。根据一项对 1048 例 THA、TKA 术后抗凝不良反应的回顾性研究，利伐沙班因伤口并发症再入院的发生率显著高于低分子量肝素（3.94% 比 1.8%，$P<0.05$）[35]。相比利伐沙班 1 次/d 口服，阿哌沙班 2 次/d 口服可降低血浆血药浓度波动及峰值浓度，被认为有助于控制不良反应发生[36]。然而上述观点仍存在争议，Agaba 等[37]通过全国性医保数据库对 THA 术后常用抗凝药物的安全性进行探讨，发现使用利伐沙班的伤口并发症、引流量、血肿发生率最低，阿司匹林组最高。

为了获得止血和抗凝平衡，越来越多的学者建议序贯使用抗纤溶药氨甲环酸（tranexamic acid，TXA），即于切皮或松止血带前 5~10 min 予 TXA 15~20 mg/kg 静脉滴注，或关闭切口前予 TXA 1~2 g 关节腔局部应用，术后 6~12 h 依据引流量变化尽早启动抗凝[38]。TXA 能与纤溶酶原可逆性结合，竞争性抑制纤溶酶原与纤维蛋白结合，达到抗纤溶效果。已证实 TXA 可显著减少 THA、TKA 手术出血量，降低输血率，是围手术期理想的止血药物[39]。同时，TXA 被认为仅单纯抑制手术部位的纤溶反应以稳定已形成的血凝块，并不能促进新血栓的形成，因此不增加术后 VTE 风险。Duncan 等[39]对 13 626 例 THA、TKA 术的回顾性研究显示，围手术期应用 TXA 止血并不增加术后 VTE 发生率及死亡率。因此，抗纤溶药序贯抗凝逐渐被接受，其可在减少术中出血的同时预防术后 VTE 发生。

抗凝治疗的其他并发症较少见。对于肝素类药物，可能诱发血小板减少症（heparin-induced thrombocytopenia，HIT），其是一种自身免疫性疾病，发生率在普通肝素及低分子量肝素中分别为 2.6% 和 0.2%，但病死率高达 30%，是一种较凶险的并发症[40]。使用低分子量肝素及口服抗凝药替代普通肝素有助于预防该并发症，一旦发生 HIT，应立即停用肝素类药物，并开始替代抗凝治疗。皮肤坏死为抗凝另一罕见并发症，主要发生于使用华法林后，发生率低于 0.1%[41]，多发生于皮肤注射部位，严重者可致肢体坏疽。此外，有文献报道抗凝治疗可致骨质疏松症，主要发生于普通肝素长期大剂量使用时，常规抗凝剂量极少发生，在低分子量肝素中则较为罕见，发生率约为 0.04%[42]。

4 复杂情况下的抗凝治疗

随着人口老龄化及心脑血管疾病、高血压、糖尿病等发病率的增加，下肢大关节手术患者合并其他复杂基础疾病越来越常见，此时术后抗凝治疗应充分考虑患者的一般状况，个体化调整抗凝方案，以达到有效性和安全性的平衡。对于房颤、冠状动脉粥样硬化性心脏病及人工心脏瓣膜等患者，需长期服用阿司匹林或氯吡格雷抗凝，为了减少术中出血，多数学者建议应至少术前 7 d 停用氯吡格雷，术前 5 d 停用阿司匹林[11]；然而，亦有部分学者认为，氯吡格雷需术前 7 d停用，而阿司匹林可继续用至术前[3]。若患者术前停用抗血小板药物后冠状动脉等血栓栓塞风险较高，可采用桥接抗凝法，即停用抗血小板药物后，改用低分子量肝素替代抗凝至术前 12 h，术后 12 h 尽早继续低分子量肝素抗凝，持续至少 14 d，术后 1 d 视出血情况恢复抗血小板药物[11]。桥接抗凝法在维持抗凝同时避免增加术中出血风险，是一种较有价值的方法[6]。此外，术前应监测 INR，当 INR<1.5 时大部分手术可安全进行[43]。对于合并肝、肾功能障碍患者，应及时调整药物剂量，防止不良反应发生。并存出血性疾病（如血友病）及活动性肝病患者出血风险

高，且术后仍有 VTE 形成风险[44]，目前尚无对其抗凝方案的专门研究，处理方案争议较大，ACCP-9 指南建议仅采用足部静脉泵或下肢间断性充气加压装置行物理预防[8]，而 AAOS 指南则支持可使用阿司匹林或华法林抗凝[3]。对于血友病患者，凝血因子替换治疗在围手术期应用的意义仍存在争议，有学者认为其可增加术后 VTE 发生风险，故不建议采用[44]。高血压、糖尿病均为 VTE 形成的重要危险因素，因此要合理降压、降糖，同时减少术中应激，积极行围手术期镇痛，维持血压、血糖稳定。

综上所述，鉴于 VTE 较高的发生率及严重后果，下肢大关节手术后需常规抗凝预防 VTE 已是业界共识。国内外均有最新指南推荐术后抗凝原则、药物选择及抗凝方案，其推广亦获得了满意的 VTE 预防效果。然而，有关抗凝方案的个体化选择，围手术期止血与抗凝的平衡，以及患者复杂情况下的抗凝治疗等问题仍需进一步研究。

参 考 文 献

[1] Charen DA, Qian ET, Hutzler LH, et al. Risk factors for postoperative venous thromboembolism in orthopaedic spine surgery, hip arthroplasty, and knee arthroplasty patients [J]. Bull Hosp Jt Dis, 2015, 73: 198-203.

[2] Zhang ZH, Shen B, Yang J, et al. Risk factors for venous thromboembolism of total hip arthroplasty and total knee arthroplasty: a systematic review of evidences in ten years [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2015, 16: 24.

[3] Lieberman JR, Pensak MJ. Prevention of venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty [J]. J Bone Joint Surg Am, 2013, 95: 1801-1811.

[4] Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy [J]. Chest, 2004, 126: 338S-400S.

[5] 中华医学会骨科学分会. 中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南 [J]. 中华骨科杂志, 2009, 29: 602-604.

[6] Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. Chest, 2012, 141: E419S-E496S.

[7] Thirugnanam S, Pinto R, Cook DJ, et al. Economic analyses of venous thromboembolism prevention strategies in hospitalized patients: a systematic review [J]. Crit Care, 2012, 16: R43.

[8] Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. Chest, 2012, 141: E278S-E325S.

[9] Johanson NA, Lachiewicz PF, Lieberman JR, et al. American academy of orthopaedic surgeons clinical practice guideline on prevention of symptomatic pulmonary embolism in patients undergoing total hip or knee arthroplasty [J]. J Bone Joint Surg Am, 2009, 91: 1756-1757.

[10] Mont MA, Jacobs JJ. AAOS clinical practice guideline: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty [J]. J Am Acad Orthop Surg, 2011, 19: 777-778.

[11] 中华医学会骨科学分会. 中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南 [J]. 中华骨科杂志, 2016, 2: 65-71.

[12] Geerts W. Prevention of venous thromboembolism: a key patient safety priority [J]. J Thromb Haemost, 2009, 7: 1-8.

[13] 彭慧明, 翁习生, 翟吉良, 等. 初次全膝关节成形术后常规抗凝患者症状性静脉血栓症发生率的调查研究 [J]. 中国骨与关节外科, 2014, 2: 101-104.

[14] 王月, 王铁铸, 吕志伟, 等. 老年髋部骨折术后下肢深静脉血栓形成的预防 [J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2013, 28: 137-138.

[15] Colwell CW, Collis DK, Paulson R, et al. Comparison of enoxaparin and warfarin for the prevention of venous thromboembolic disease after total hip arthroplasty. Evaluation during hospitalization and three months after discharge [J]. J Bone Joint Surg Am, 1999, 81: 932-940.

[16] Jaff MR. Chronically anticoagulated patients who need surgery: can low-molecular-weight heparins really be used to "bridge" patients instead of intravenous unfractionated heparin? [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2009, 74: S17-S21.

[17] Hull R, Raskob G, Pineo G, et al. A comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with warfarin sodium for prophylaxis against deep-vein thrombosis after hip or knee implantation [J]. N Engl J Med, 1993, 329: 1370-1376.

[18] Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L, et al. Prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty. A randomized, double-blind trial comparing enoxaparin with warfarin [J]. Ann Intern Med, 1996, 124: 619-626.

[19] Fitzgerald RH, Spiro TE, Trowbridge AA, et al. Prevention of venous thromboembolic disease following primary total knee arthroplasty. A randomized, multicenter, open-label, parallel-group comparison of enoxaparin and warfarin [J]. J Bone Joint Surg Am, 2001, 83: 900-906.

[20] Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty [J]. N Engl J Med, 2008, 358: 2765-2775.

[21] Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, et al. Rivaroxaban

versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial [J]. Lancet, 2009, 373: 1673-1680.

[22] Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement [J]. N Engl J Med, 2009, 361: 594-604.

[23] Feng W, Wu K, Liu Z, et al. Oral direct factor Xa inhibitor versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee arthroplasty: systemic review, traditional meta-analysis, dose-response meta-analysis and network meta-analysis [J]. Thromb Res, 2015, 136: 1133-1144.

[24] Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial [J]. Lancet, 2007, 370: 949-956.

[25] Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery [J]. J Arthroplasty, 2009, 24: 1-9.

[26] Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: pulmonary embolism prevention (PEP) trial [J]. Lancet, 2000, 355: 1295-1302.

[27] Chu JN, Maselli J, Auerbach AD, et al. The risk of venous thromboembolism with aspirin compared to anticoagulants after hip and knee arthroplasty [J]. Thromb Res, 2017, 155: 65-71.

[28] Kulshrestha V, Kumar S. DVT prophylaxis after TKA: routine anticoagulation vs risk screening approach-a randomized study [J]. J Arthroplasty, 2013, 28: 1868-1873.

[29] Garfinkel JH, Gladnick BP, Roland N, et al. Increased incidence of bleeding and wound complications eith factor-Xa inhibitors after total joint arthroplasty [J]. J Arthroplasty, 2017, 17: S0883-5403.

[30] Tang Y, Wang K, Shi Z, et al. A RCT study of Rivaroxaban, low-molecular-weight heparin, and sequential medication regimens for the prevention of venous thrombosis after internal fixation of hip fracture [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 92: 982-988.

[31] McDougall CJ, Gray HS, Simpson PM, et al. Complications related to therapeutic anticoagulation in total hip arthroplasty [J]. J Arthroplasty, 2013, 28: 187-192.

[32] Forster R, Stewart M. Anticoagulants (extended duration) for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement or hip fracture repair [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 3: CD004179.

[33] Krishnaswamy A, Lincoff AM, Cannon CP. Bleeding complications of unfractionated heparin [J]. Expert Opin Drug Saf, 2011, 10: 77-84.

[34] Nieto JA, Espada NG, Merino RG, et al. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban versus enoxaparin for thomboprophylaxis after total knee or hip arthroplasty: pool-analysis of phase III randomized clinical trials [J]. Thromb Res, 2012, 130: 183-191.

[35] Jensen CD, Steval A, Partington PF, et al. Return to theatre following total hip and knee replacement, before and after the introduction of rivaroxaban: a retrospective cohort study [J]. J Bone Joint Surg Br, 2011, 93: 91-95.

[36] Ufer M. Comparative efficacy and safety of the novel oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban and apixaban in preclinical and clinical development [J]. Thromb Haemost, 2010, 103: 572-585.

[37] Agaba P, Kildow BJ, Dhotar H, et al. Comparison of postoperative complications after total hip arthroplasty among patients receiving aspirin, enoxaparin, warfarin, and factor Xa inhibitors [J]. J Orthop, 2017, 14: 537-543.

[38] 岳辰, 周宗科, 裴福兴, 等. 中国髋、膝关节置换术围术期抗纤溶药序贯抗凝血药应用方案的专家共识 [J]. 中华骨与关节外科杂志, 2015, 8: 281-285.

[39] Duncan CM, Gillette BP, Jacob AK, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with tranexamic acid use during total hip and knee arthroplasty [J]. J Arthroplasty, 2015, 30: 272-276.

[40] Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis [J]. Blood, 2005, 106: 2710-2715.

[41] Nazarian RM, Van Cott EM, Zembowicz A, et al. Warfarin-induced skin necrosis [J]. J Am Acad Dermatol, 2009, 61: 325-332.

[42] Lefkou E, Khamashta M, Hampson G, et al. Review: Low-molecular-weight heparin-induced osteoporosis and osteoporotic fractures: a myth or an existing entity? [J] Lupus, 2010, 19: 3-12.

[43] Ansell J, Hirsh J, Dalen J, et al. Managing oral anticoagulant therapy [J]. Chest, 2001, 119: 22S-38S.

[44] Stein MI, Park J, Raterman S. Prevention of VTE Following total hip and knee arthroplasty in Hemophilia patients [J]. Orthopedics, 2011, 34: 393.

(收稿日期: 2017-11-03)